

^3H -Ro 15-1788の脳内動態に及ぼすレセルピンの影響

橋本謙二, 井上 修*, 五郎丸毅, 山崎統四郎*

薬物・精神・行動 (*Jpn. J. Psychopharmacol.*) 8 : 267—268 (1988)

Effect of reserpine on biodistribution of ^3H -Ro 15-1788 in brain.

Kenji HASHIMOTO, Osamu INOUE*, Tsuyoshi GOROMARU
and Toshiro YAMASAKI*

抄録 中枢性ベンゾジアゼピンレセプターに対する強力なアンタゴニストである ^3H -Ro 15-1788を用いて、マウスにおける ^3H -Ro 15-1788の脳内動態に及ぼすレセルピンの影響を調べた。生理食塩水あるいはレセルピン (2.5 mg/kg) 腹腔内投与24時間後に、キャリアーフリーの ^3H -Ro 15-1788 (1 μCi , 0.012 nmol) 生理食塩水溶液をマウス (ddy, ♂) の尾静脈より投与して、血液、大脳皮質、小脳および橋—延髄の放射能を経時的 (1, 5, 15, 30 分値) に測定した。レセルピン負荷群は生食負荷群と比較して、特に大脳皮質 (ベンゾジアゼピンレセプターが多く存在する部位) において著明に変化したが、血液の放射能はほとんど変化しなかった。レセルピンの薬理効果の指標としてマウスの直腸温を測定した。レセルピン (0, 0.1, 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg) 投与24時間後の ^3H -Ro 15-1788の脳内分布 (15分値) は用量依存的に増加するのに対して、直腸温は用量依存的に減少した。又、レセルピン (2.5 mg/kg) 投与5及び10日後の ^3H -Ro 15-1788の脳内分布 (15分値) および直腸温はコントロール値まで回復した。 ^3H -Ro 15-1788の脳内分布及び体温低下作用に及ぼすレセルピンの効果は用量2.5 mg/kgの腹腔内投与24時間後に最大であった。

キャリアー添加実験よりマウス脳における全放射能の90%以上はレセプターとの特異的結合によるものと考えられるので、これらの変化は脳ベンゾジアゼピンレセプターの変化によるものかもしれない。さらに、レセルピン負荷したマウスに三環系抗うつ薬であるイミプラミン (25 mg/kg) を腹腔内投与すると、レセルピンによる ^3H -Ro 15-1788の脳内分布 (30分値) の変化及び体温低下作用はイミプラミンによって有意に抑制された。これらの結果より、 ^{14}C -Ro 15-1788とポジトロンエミッショントモグラフィー (PET) を用いることにより、生きたヒト脳でのベンゾジアゼピンレセプターとの薬物相互作用を *in vivo* で測定出来ることが示唆された。

* 放射線医学総合研究所臨床研究部